

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
 OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

17 DIC 2012

N° Rol: RF318284/11
 N° Regis: B-2276/12
 Firma Prof:

Vacuna Hexavalente

Vacuna antidiftérica, antitetánica, contra la tos ferina (acelular, multicompuesta), contra la hepatitis B (rADN), antipoliomielítica (inactivada), y conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, adsorbida.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vacuna Hexavalente, suspensión inyectable en jeringa precargada o en frasco.

Vacuna antidiftérica, antitetánica, contra la tos ferina (acelular, multicompuesta), contra la hepatitis B (rADN), antipoliomielítica (inactivada), y conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, adsorbida

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis¹ (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico	no menos de 20 UI ²
Toxoide tetánico	no menos de 40 UI ²
Antígenos de <i>Bordetella Pertussis</i>	
Toxoide pertúsico	25 microgramos
Hemaglutinina filamentosa	25 microgramos
Poliovirus (Inactivado) ³	
Tipo 1 (Mahoney)	40 unidades de antígeno D ⁴
Tipo 2 (MEF-1)	8 unidades de antígeno D ⁴
Tipo 3 (Saukett)	32 unidades de antígeno D ⁴
Antígeno de superficie de la Hepatitis B ⁵	10 microgramos
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosil-ribitol-fosfato)	12 microgramos
conjugado con proteína tetánica	18-30 microgramos

¹ Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,6 mg Al³⁺)

² Como límite inferior de confianza (p= 0,95)

³ Producido en células Vero.

⁴ O cantidad equivalente de antígeno, determinada según un método inmunoquímico apropiado

⁵ Producido en células de levadura *Hansenula polymorpha* mediante tecnología de ADN recombinante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

La vacuna puede contener restos de glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomycinina y polimixina B (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada o en frasco.
Vacuna Hexavalente es una solución blancuzca y turbia.

4. ~~DATOS CLÍNICOS~~ INFORMACION CLÍNICA**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vacuna Hexavalente está indicada para la primovacunación y como dosis de refuerzo en niños a partir de las 6 semanas **hasta 24 meses** de edad contra la difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis e infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b (~~como meningitis, septicemia, celulitis, artritis, epiglotitis, neumopatías, osteomielitis~~).

4.2 Posología y forma de administración**Posología****Primovacunación:**

El calendario de primovacunación consiste en tres dosis de 0,5 ml administradas a las 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses ó 2, 4, 6 meses, a intervalos de al menos cuatro semanas de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Todos los calendarios de vacunación, incluyendo el del Programa Extendido de Inmunización (a las 6, 10, 14 semanas de edad) pueden aplicarse inclusive si se haya administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, Vacuna Hexavalente se puede utilizar como dosis adicionales de vacuna contra la hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si se necesita una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe usar una vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Refuerzo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

Después de la vacunación con 3 dosis (a las 6, 10, 14 semanas; 2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses ó 2, 4, 6 meses) de Vacuna Hexavalente, se debe administrar una dosis de refuerzo de preferencia durante el segundo año de vida, al menos 6 meses después de la última dosis de primovacuna.

La dosis de refuerzo debe administrarse según las recomendaciones oficiales, pero como mínimo, se debe administrar una dosis de Hib.

Según las recomendaciones oficiales, se puede considerar Vacuna Hexavalente o la vacuna DTaP-IPV/Hib (Pentavac/Pentaxim) de sanofi pasteur como refuerzo cuando el sujeto ha sido primovacunado contra la difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis e infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Población pediátrica

No es relevante el uso de Vacuna Hexavalente en niños mayores de 5 años.

Forma de administración

Vacuna Hexavalente debe administrarse por vía intramuscular. Los lugares de inyección recomendados son generalmente el área anterolateral de la parte superior del muslo en niños pequeños y lactantes y en la zona del músculo deltoides en niños mayores.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna o a alguna vacuna contra la tos ferina o tras una administración previa de la vacuna o una vacuna que contenga los mismos componentes o constituyentes.

Generalmente se debe posponer la vacunación en caso de fiebre moderada o elevada y/o enfermedad aguda; una fiebre de baja temperatura no constituye una contraindicación.

Antecedentes de encefalopatía ocurrida en los 7 días siguientes a la administración de una dosis de cualquier vacuna que contenga antígenos de pertussis (vacuna contra la tos ferina de célula entera o acelular).

Trastorno neurológico progresivo, epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva. La vacuna contra la tos ferina no debe administrarse a individuos con estos trastornos comunes hasta que se haya establecido el régimen de tratamiento, la afección se haya estabilizado y el beneficio sea evidentemente mayor que el riesgo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA****4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo****Advertencias**

Cada dosis puede contener rastros no detectables de glutaraldehído, de formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B, por lo que se recomienda usar esta vacuna con precaución en sujetos que presenten hipersensibilidad a estas sustancias.

Vacuna Hexavalente no protege contra las infecciones provocadas por otros agentes patógenos, como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E, o por otros patógenos del hígado.

Dado el largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección no identificada de hepatitis B esté presente en el momento de la vacunación. En dichos casos, es posible que la vacuna no evite la infección por hepatitis B.

Vacuna Hexavalente no protege contra enfermedades infecciosas causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* ni contra las meningitis de otros orígenes.

La inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta que finalice el tratamiento o la enfermedad. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si hay riesgo de que la respuesta inmune sea limitada.

En los sujetos con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta afectada contra la hepatitis B y se debe considerar la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B según el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación, como por ejemplo, si se ha completado el calendario primario de inmunización. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Se han informado algunos casos de esclerosis múltiple después de la administración de una vacuna contra la hepatitis B.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

En vista de que el antígeno de polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, se puede observar una prueba en orina positivo entre 1 y 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar la infección por Hib durante este periodo.

Precauciones de empleo

No administrar por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la vacuna debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de la coagulación ya que la inyección intramuscular podría provocar una hemorragia.

Antes de la administración de cualquier producto biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevenir reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de una vacuna que contenga un componente pertussis, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre $\geq 40^{\circ}$ C en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" (episodio de hipotonía – hiporreactividad) en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Llanto persistente e inconsolable ≥ 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos sobre la administración concomitante de Vacuna Hexavalente con vacunas conjugadas de polisacáridos neumocócicos no han demostrado que haya ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos que contiene Vacuna Hexavalente cuando se administra como vacunación primaria de 3 dosis.

Los datos sobre la administración concomitante de Vacuna Hexavalente con vacunas sarampión-parotiditis-rubéola y/o vacunas contra la varicela no han demostrado que haya ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos que contiene Vacuna Hexavalente cuando se administra como refuerzo.

Los datos históricos sobre la administración concomitante de vacunas contra el rotavirus no han demostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos que contiene Vacuna Hexavalente cuando se administra como vacunación primaria de 3 dosis.

Vacuna Hexavalente no debe mezclarse con otras vacunas u otros medicamentos administrados por vía parenteral.

En caso de administración concomitante, utilizar lugares de inyección separados.

Excepto en el caso de terapia inmunosupresiva (ver sección 4.4), no se ha informado ninguna interacción clínicamente significativa con otros tratamientos o productos biológicos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio: ver sección 4.4.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

No se aplica. Esta vacuna no está destinada para administración a mujeres en edad fértil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Los eventos adversos se clasifican por su frecuencia por dosis, según la convención siguiente:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)
Muy rara	$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

En once estudios en sujetos que recibieron Vacuna Hexavalente, las reacciones informadas con mayor frecuencia incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto, eritema en el lugar de la inyección.

Los datos se categorizan mediante la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: reacción de hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: llanto, somnolencia

Frecuente: llanto anormal (llanto prolongado)

Muy rara: reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos de hiporrespuesta (EHH)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: vómitos

Frecuente: diarrea



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rara: erupciones cutáneas

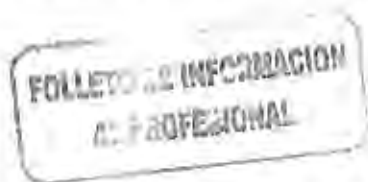
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, irritabilidad, fiebre ($\geq 38,0$ °C)

Frecuente: induración en el lugar de la inyección,

Poco frecuente: nódulo en el lugar de la inyección, fiebre ($\geq 39,6$ °C)

Rara: hinchazón amplia del miembro. Se han informado en niños reacciones extensas en el lugar de la inyección (>50 mm), incluyendo hinchazón amplia del miembro que se extiende desde el lugar de la inyección hasta una o ambas articulaciones. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a eritema, calor, aumento de sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección y desaparecen espontáneamente entre los 3 y 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían el componente pertussis acelular, con un riesgo mayor tras la 4ª y 5ª dosis.

**Reacciones adversas potenciales**

(Es decir reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Vacuna Hexavalente y no directamente con Vacuna Hexavalente).

Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barré tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan *Haemophilus influenzae* tipo b. Si esta reacción ocurre, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto grave. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

Convulsiones con o sin fiebre.

Se ha informado neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) después de la administración de una vacuna que contenga antígeno de la hepatitis B.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

Apnea en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo) (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No documentado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas combinadas bacterianas y virales, código ATC J07CA09.

Los resultados obtenidos en los estudios clínicos para cada uno de los componentes se resumen en las tablas siguientes:

Tabla 1: Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos \geq índices* de seroprotección/seroconversión un mes después de la primovacunación con Vacuna Hexavalente

Títulos de anticuerpos \geq índices de seroprotección/seroconversión		Tres dosis	
		6-10-14 semanas %	2-4-6 meses %
Antidifteria (\geq 0,01 UI/ml)		97,6	97,1
Antitétanos (\geq 0,01 UI/ml)		100,0	100,0
Anti-PT (aumento \geq 4 veces)		93,6	96
Anti-FHA (aumento \geq 4 veces)		93,1	97,0
Anti-HBs (\geq 10 mUI/ml)	Con vacuna hepatitis B al nacimiento	99,0	99,5
	Sin vacuna hepatitis B al nacimiento	95,7	98,8
Antipolio tipo 1		100,0	99,9

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

(≥ 8 (1/dilución))		
Antipolio tipo 2 (≥ 8 (1/ dilución))	98,5	100,0
Antipolio tipo 3 (≥ 8 (1/ dilución))	100,0	99,9
Anti-PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g}/\text{ml}$)	95,4	98,0

* aceptable como correlaciones o sustitutos de protección

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**Tabla 2: Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos \geq índices* de seroprotección/seroconversión un mes después del refuerzo con Vacuna Hexavalente

Títulos de anticuerpos \geq índices de seroprotección/seroconversión		Refuerzo durante el segundo año de vida luego de un curso primario de tres dosis	
		6-10-14 semanas	2-4-6 meses
		%	%
Antidifteria ($\geq 0,01$ UI/ml)		100,0	97,2
Antitétanos ($\geq 0,01$ UI/ml)		100,0	100,0
Anti-PT (aumento ≥ 4 veces)		94,8	91,8
Anti-FHA (aumento ≥ 4 veces)		91,2	86,7
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Con vacuna hepatitis B al nacimiento	100,0	/
	Sin vacuna hepatitis B al nacimiento	98,5	99,4
Antipolio tipo 1 (≥ 8 (1/dilución))		100,0	100,0
Antipolio tipo 2 (≥ 8 (1/ dilución))		100,0	100,0
Antipolio tipo 3 (≥ 8 (1/ dilución))		100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0$ μ g/ml)		98,5	98,3

* aceptable como correlaciones o sustitutos de protección

Se ha documentado la eficacia vacunal de los antígenos pertúsicos acelulares (aP) que contiene Vacuna Hexavalente contra la tos ferina típica definida por la OMS como más grave (≥ 21 días de tos paroxística) en un estudio aleatorizado, doble ciego en niños con una serie primaria de tres dosis en un país altamente endémico (Senegal).

La capacidad a largo plazo de la eficacia vacunal de los antígenos pertúsicos acelulares (aP) que contiene Vacuna Hexavalente ha demostrado que se reduce la incidencia de la tos ferina y se controla la enfermedad pertúsica en un estudio nacional

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

de 10 años sobre la vigilancia de la enfermedad pertúsica en Suecia con la vacuna Pentavac/Pentaxim.

Se ha observado la eficacia de las vacunas combinadas DTaP y Hib (pentavalente y hexavalente) contra la enfermedad invasiva por Hib en Alemania mediante un estudio de vigilancia extensivo (periodo de seguimiento de más de 5 años) posterior a la comercialización. La eficacia de la vacuna fue de 96,7 % para las series primarias completas y de 98,5% para las dosis de refuerzo (independientemente de la primovacunación).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de tolerancia local.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Fosfato disódico de hidrógeno, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, sacarosa, aminoácidos esenciales que incluyen L-fenilalanina, hidróxido de sodio y/o ácido acético glacial y/o ácido clorhídrico concentrado (para ajustar el pH) y agua para inyectables.

Adyuvante: ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otras vacunas o medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez esperado: 36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VACUNA HEXAVALENTE
SUSPENSIÓN INYECTABLE ADSORBIDA**

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8 °C).

No congelar.

En ausencia de estudios de fotoestabilidad, esta vacuna debe protegerse de la luz.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón émbolo (halobutilo) y capuchón (halobutilo), sin aguja.

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón émbolo (halobutilo) y capuchón (halobutilo), con 1 aguja separada.

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón émbolo (halobutilo) y capuchón (halobutilo), con 2 agujas separadas.

0,5 ml de suspensión en frasco (vidrio de tipo I) con un tapón (halobutilo)

Envase de x ~~1 ó 10 ó 20 ó 50~~.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de su uso, la vacuna deberá agitarse para obtener una suspensión turbia blanquecina homogénea.

Para las jeringas sin aguja acoplada, la aguja debe montarse firmemente sobre la jeringa efectuando un movimiento rotatorio de un cuarto de vuelta.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
Francia



